

Étiopathogénie de la sclérose en plaques

L'implication des lymphocytes T dans l'apparition et la création des lésions aiguës de la maladie est un phénomène central de la sclérose en plaques. Elle pourrait être la conséquence d'une atteinte primitive des oligodendrocytes (les cellules myélinisantes du système nerveux central), peut-être sous l'effet de phénomènes toxiques ou viraux non encore élucidés, mais impliquant probablement des facteurs génétiques.

David-Axel Laplaud*, Christian Confavreux**

Les progrès concernant la compréhension de la physiopathologie de la sclérose en plaques ont été possibles notamment grâce à la mise en place d'un modèle animal, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale où un animal (rat, souris, marmouset...) est immunisé en périphérie avec un peptide ou une protéine de la myéline du système nerveux central. La protéine ou le peptide est alors traité par des cellules spécifiques, les cellules présentatrices d'antigènes, qui présentent ce dernier à leur surface via leur molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Ce peptide, dit apprêté, est alors reconnu par des lymphocytes T CD4+ qui, activés, peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique, reconnaître le peptide de l'hôte et exercer leur effet délétère aboutissant à une inflammation et à la destruction de la myéline. Cet effet destructeur est dû aux lymphocytes T CD4+ capables de produire des cytokines de type Th1 (interleukine 2, interféron gamma). Ce modèle animal a ainsi permis de modéliser la lésion de sclérose en plaques. Toutefois, en ce qui concerne la maladie humaine, les données ne sont pas aussi claires (v. pages 1293 et 1299) et un certain nombre de questions restent en suspens.

L'étiologie de la sclérose en plaques est mal connue, mais la maladie semble se développer sur un terrain génétique prédisposé, sous l'influence de facteurs environnementaux présidant au déclenchement et éventuellement à l'entretien de la maladie. La responsabilité de facteurs génétiques est communément admise et de nombreuses études ont ainsi pu mettre en évidence un lien entre la sclérose en plaques et le gène codant la molécule du CMH de classe II DRB1-1501 ou DR2.¹ Cependant le poids de ce gène dans la responsabilité de la survenue de la maladie est limité (10 à 60 % du risque génétique). De nombreux efforts ont été faits pour déterminer l'identité des facteurs génétiques prédisposant à la maladie sans que d'autres candidats n'émergent, vraisemblablement parce que la susceptibilité à la maladie est contrôlée par plusieurs gènes ou familles de gènes pour lesquels la responsabilité de chacun dans le déclenchement de la sclérose en plaques est faible. Les liens entre génétique et sclérose en plaques sont détaillés par ailleurs (v. encadré page 1308).

Le rôle des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie de la sclérose en plaques a été suggéré à la suite d'études sur les migrations de population qui ont montré

* Service de neurologie, Inserm U643, CIC de neurologie, CHU de Nantes, Hôpital G. et R. Laennec, 44093 Nantes Cedex 01 ;

** Service de neurologie A, centre de coordination Edmus et Inserm U433, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, 69677 Lyon (Bron) Cedex 03.

Courriel : david.laplaud@chu-nantes.fr

des différences d'incidence de la maladie en fonction de l'âge de la migration, suggérant ainsi un rôle possible d'un facteur environnemental dans l'enfance.^{2,3} L'apparition « d'épidémies » de sclérose en plaques comme dans les îles Féroé au Danemark ou les îles Shetland en Écosse ont fortement suggéré l'implication d'un facteur transmissible environnemental (virus, bactérie, autre...) ayant un rôle majeur dans le déclenchement de la maladie.⁴ Cependant, aucune étude n'a pu déterminer avec certitude quel facteur, viral ou autre, pourrait être responsable du déclenchement de la sclérose en plaques (*v. infra*).

Mis à part le rôle causal éventuel d'infections virales ou d'une autre origine, le débat actuel concerne aussi le lieu et la façon dont démarre la réaction inflammatoire touchant le système nerveux central, responsable de la lésion aiguë de démyélinisation caractérisant la sclérose en plaques. En effet, alors que de nombreux arguments plaident pour un début périphérique de la maladie (mise en jeu des lymphocytes T CD4+, gène du CMH de classe II, modèle animal, réponse aux immunosuppresseurs...), des travaux récents suggèrent que la lésion aiguë pourrait être due à une atteinte primitivement oligodendrocytaire dont le mécanisme reste pour l'instant obscur.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

L'étude de jumeaux monozygotes, dont l'un des deux est atteint de sclérose en plaques, a permis de mettre en évidence les différences liées aux gènes dans l'expression de la maladie. Ainsi, la concordance de taux de la maladie est relativement faible puisqu'elle varie entre 20 et 30 % selon les différentes études réalisées,⁵ suggérant l'importance des facteurs environnementaux dans le déclenchement et/ou l'entretien de la maladie. L'influence des facteurs environnementaux dans son déclenchement est soutenue par différents arguments :

- il existe un gradient Nord-Sud de répartition de la prévalence de la maladie, avec des prévalences élevées au Nord et plus faibles au Sud ;⁶
- l'étude des populations migrantes, en particulier caucasienne, chez qui la prévalence de la maladie est élevée, montre que la prévalence de la maladie est deux fois inférieure dans le pays d'accueil par rapport au pays d'origine ;³
- l'étude des migrants en fonction de l'âge de la migration montre que les personnes ayant migré d'une zone de forte prévalence vers une zone de faible prévalence avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays d'accueil, au contraire des personnes ayant migré à l'âge adulte. Ces données suggèrent l'influence d'un facteur environnemental pendant l'enfance sur la prévalence de la maladie.²

Cette variation de prévalence de la maladie reflète également le niveau économique des pays. La prévalence de la sclérose en plaques en Asie est globalement faible mais est plus importante au Japon, le pays le plus développé de la région sur le plan économique. Dans ces pays, l'incidence

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Des anomalies portant sur certains sous-groupes de lymphocytes T, les cellules régulatrices CD4+CD25^{high}, ont été mises en évidence indiquant de probables défauts de régulation des cellules autoréactives dans le sang des patients. Le défaut fonctionnel de ces cellules pourrait ainsi expliquer l'émergence de la maladie.
- ➔ La lésion de sclérose en plaques semble être la conséquence d'une activation périphérique de cellules T autoréactives dirigées contre des antigènes de la myéline qui vont ensuite migrer vers le parenchyme cérébral. L'ensemble du système immunitaire est impliqué dans la sclérose en plaques (microglie, macrophages, anticorps, complément, lymphocytes T CD8+ et CD4+). L'apoptose précoce des oligodendrocytes, au moment de la formation des lésions, soulève l'hypothèse de l'implication de facteurs toxiques encore inconnus dans la genèse de la maladie.

de la maladie a augmenté ces dernières années de façon concomitante au développement socio-économique, ce qui peut être en relation avec l'industrialisation, le mode de vie urbain, la pollution, les changements d'habitudes alimentaires, etc. C'est l'hypothèse « hygiène » expliquant la survenue de la sclérose en plaques : le système immunitaire étant moins confronté ou confronté plus tardivement aux pathogènes, il aurait une propension à développer des maladies auto-immunes ou allergiques.

LES AGENTS INFECTIEUX : DÉCLENCHEURS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ?

Les agents infectieux, viraux ou bactériens, apparaissent donc comme des candidats logiques dans le déclenchement de la maladie. De très nombreuses études ont étudié leur éventuelle responsabilité, sans que des éléments de certitude se soient nettement dégagés. Des études prospectives sur la relation entre les infections virales, en particulier de la sphère oto-rhino-laryngée, ont montré que les poussées de la maladie étaient souvent précédées d'une infection parfois asymptomatique.⁷ Cependant, l'absence de corrélation avec une activité IRM (imagerie par résonance magnétique) de la maladie et l'absence de groupe « contrôle » rend l'interprétation de ces études non univoque. De la même façon, les études épidémiologiques rendant compte de véritables « épidémies » de sclérose en plaques (îles Féroé notamment) ne sont pas exemptes de critiques méthodologiques rendant leur interprétation difficile.

D'autres arguments plaident pour une relation étroite entre infection et sclérose en plaques. Certains modèles animaux de sclérose en plaques, en particulier chez la souris, peuvent être induits par un virus spécifique, le virus de Theiler. Par ailleurs, certaines maladies démyélinisantes chez l'homme sont induites par des virus comme le virus JC dans le cadre des infections opportunistes liées au sida

La sclérose en plaques n'est pas héréditaire, mais sa survenue signifie un risque augmenté pour les apparentés

La participation de facteurs génétiques dans la sclérose en plaques a été mise en évidence grâce aux études épidémiologiques. Les études d'agrégation familiale ont permis d'écarter un modèle de transmission mendélienne dans les familles où plusieurs cas de cette maladie sont présents. Au Canada,¹ des études portant sur des milliers de patients atteints de sclérose en plaques et leur famille ont montré que plus le pourcentage de matériel génétique partagé entre un sujet atteint et ses apparentés était grand, plus le risque de développer la maladie pour les apparentés était augmenté. Cela dit, chez les vrais jumeaux qui partagent donc exactement le même matériel génétique, lorsque l'un d'entre eux développe une sclérose en plaques, le risque que l'autre en fasse autant est de 38 %. Cela montre à la fois l'importance, mais aussi les limites des facteurs génétiques dans la susceptibilité à la sclérose en plaques (v. tableau). On parle de susceptibilité afin de définir ces facteurs génétiques qui ne correspondent pas aux lois mendéliennes.

SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE : APPROCHE GÈNE CANDIDAT ET CRIBLAGE DU GÉNOME

Pour déterminer les gènes portant la susceptibilité génétique à la sclérose en plaques, il est possible d'utiliser une méthode dirigée par l'hypothèse (approche gène candidat), ou une méthode dirigée par la découverte (criblage anonyme du génome). Dans le premier cas, il existe des arguments physiopathologiques pour penser qu'un

gène est impliqué dans la sclérose en plaques (p. ex. HLA dans le cas d'une maladie auto-immune). Il convient alors de réaliser une étude sur une population cas-témoins ou intrafamiliale (un patient atteint et ses deux parents sains = famille « trio »). Les études intrafamiliales sont généralement de meilleure qualité, car les allèles non transmis des parents sont utilisés comme contrôle, ce qui diminue les risques de biais liés au choix de la population contrôle. Depuis près de 30 ans, seul le gène codant HLA-DR2 a été impliqué dans la sclérose en plaques sans ambiguïté, confirmant l'existence d'une composante immunitaire. À ce jour, les autres gènes qui ont pu être impliqués dans la susceptibilité à la sclérose en plaques par différentes études, soit sont en attente de confirmation par d'autres études, soit n'ont pas été confirmés par les autres études.

L'approche dirigée par la découverte ou criblage anonyme du génome consiste à rechercher, sans a priori, les gènes de susceptibilité. Cette approche, séduisante, est la seule qui permettrait de mettre en évidence un gène « surprenant », c'est-à-dire un gène dont la fonction n'était pas suspectée dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. Cela, bien sûr, permettrait, à terme, de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Par exemple, c'est de cette façon que le gène *APOE* (un transporteur de cholestérol) a été associé à la sévérité de la maladie. Toutefois le criblage anonyme du génome s'est longtemps heurté à des problèmes méthodologiques. Ce n'est que récemment que les outils statistiques ont progressé, permettant d'espérer de

grandes avancées dans la connaissance de la sclérose en plaques.

GÉNÉTIQUE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE

Comment expliquer le phénotype clinique et la sévérité très hétérogènes de la sclérose en plaques ? Les gènes pourraient fournir une piste. Par exemple, nous avons observé une concordance pour la sévérité de la maladie dans les fratries de sujets ayant une sclérose en plaques.² Cette observation a aussi été faite dans d'autres populations. Il existe donc probablement des gènes qui interviennent dans le contrôle de la sévérité de la maladie, mais ils restent à découvrir.

GÉNÉTIQUE ET RÉPONSE AU TRAITEMENT PAR INTERFÉRON

L'interféron bêta est un traitement de référence de la sclérose en plaques permettant, notamment, de diminuer le nombre de poussées de la maladie. Bien qu'utilisé depuis plus de 10 ans, la question « quel patient traiter et à quel moment ? » reste sans réponse. La pharmacogénétique pourrait apporter une réponse à la question : il s'agit de l'étude de l'influence des gènes sur la réponse aux traitements. Des études récentes ont montré la pertinence de cette approche, par exemple, en expliquant les raisons de la variabilité interindividuelle de la dose efficace d'un traitement par une vitamine K, ou de réponse à un traitement anticancéreux. Dans la sclérose en plaques, aucune étude positive n'est actuellement disponible, mais des travaux sont en cours. La pharmaco-

(leuco-encéphalites multifocales progressives), ou dans le cadre des panencéphalites sclérosantes subaiguës liées au virus de la rougeole. Enfin, l'étude de souris transgéniques pour un récepteur de cellule T dirigé contre un antigène de la myéline du système nerveux central, la protéine basique de myéline, montre que ces souris développent spontanément une maladie auto-immune démyélinisante lorsqu'elles sont élevées dans un contexte non stérile, contrairement aux mêmes souris élevées dans une animalerie confinée.⁸

De nombreux virus ont été associés au développement de la sclérose en plaques, en particulier ceux responsables des maladies infantiles (varicelle, oreillons, rougeole...)

mais ont été par la suite innocentés. Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur des virus ubiquitaires responsables d'infection latente comme les virus de l'herpès et en particulier le HHV6 (herpèsvirus humain 6) ou les rétrovirus. En effet, les herpèsvirus sont neurotropes, ubiquitaires et responsables d'une infection latente avec des réactivations. HHV6 et le virus d'Epstein-Barr sont les deux candidats majeurs. HHV6 a été récemment détecté dans les oligodendrocytes ainsi que dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de sclérose en plaques de façon plus fréquente que chez les témoins, en particulier pour le sous-type A, le plus neurotrope. Cependant, les résultats

génétique pourrait donc permettre de prédire de façon individuelle la réponse à l'interféron. En tout cas, il s'agit surtout d'un formidable outil pour comprendre un peu mieux les mécanismes d'action de l'interféron.

CONSEIL GÉNÉTIQUE: LA SCLÉROSE EN PLAQUES EST-ELLE HÉRÉDITAIRE ?

Cette question est souvent posée par une patiente qui s'inquiète pour sa descendance ou, à l'inverse, par les enfants de patients atteints. Nous proposons de commencer la réponse par affirmer que la sclérose en plaques n'est pas héréditaire. Il existe trois raisons pour cela. La susceptibilité génétique est multigénique (probablement une dizaine de gènes); il n'y a donc pas de transmission « en bloc » à la descendance. Par ailleurs, pour qu'une sclérose en plaques apparaisse, il faut, en principe, toujours une interaction entre gènes et environnement. Ainsi, même si un sujet est fortement susceptible à la naissance, s'il ne rencontre pas de facteur environnemental, il ne développera pas la maladie. Enfin, il n'existe aucune forme rare, à transmission mendélienne de sclérose en plaques (comme, p. ex., le cas du gène de la synucléine dans la maladie d'Alzheimer). Toutefois, si un membre de la famille est atteint, les autres membres ont un risque augmenté de développer la maladie (v. tableau). Cela se traduit par le fait que 15 % des patients ayant une sclérose en plaques possèdent un apparenté plus ou moins proche atteint. Il faut donc pouvoir expliquer au patient la notion de risque. Il est généralement souhaitable de ne pas chiffrer le risque (on sait que si la mère est atteinte de sclérose en plaques son enfant a un risque

Augmentation du risque de développer la SEP en fonction de l'apparenté atteint

PARENTÉ	MATÉRIEL GÉNÉTIQUE COMMUN (%)	RRAA	AUGMENTATION DU RISQUE
■ Population générale	0	0,2	
■ Adoptés	0	0,2	1
■ Demi-frères et sœurs	25	1,3	6 à 7
■ Apparenté au 1 ^{er} degré*	50	3 à 5	15 à 20
■ Jumeaux dizygotes	50	3 à 5	15 à 20
■ Jumeaux monozygotes	100	38	200
■ Enfant de 2 parents atteints	50	29,5	150
■ Frères et sœurs de famille recomposée et sans parenté biologique	0	0,2	1

Tableau * Père, mère, frère, sœur, enfant ; RRAA : risque relatif ajusté à l'âge ; SEP : sclérose en plaques

multiplié par un facteur 20), car ce chiffre est trop anxiogène. Il convient plutôt d'expliquer ce qu'est un risque augmenté, à partir d'exemples simples comme l'augmentation du risque de cancer du poumon chez le fumeur (augmentation bien supérieure à un facteur 20). Au total, le message à faire passer est que la sclérose en plaques est non héréditaire ; toutefois, il existe un risque augmenté pour les apparentés.

À la naissance, notre risque de développer une sclérose en plaques est plus ou moins grand. Cette susceptibilité (portée par plusieurs gènes inconnus actuellement) ne répond pas aux lois de Mendel. La sclérose en plaques n'est donc pas héréditaire. Une meilleure connaissance de ces gènes permettrait sûrement de mieux comprendre l'interaction entre environnement et génétique et ainsi de proposer une approche préventive

(imaginons qu'il existe une susceptibilité à l'infection par le virus d'Epstein-Barr). Par ailleurs, puisque les gènes influencent probablement la sévérité de la sclérose en plaques et la réponse aux traitements, une meilleure connaissance permettrait d'adapter individuellement les traitements.

David Brassat
Service neurologie, hôpital Purpan,
31059 Toulouse Cedex 9.
Courriel : dbrassat@yahoo.fr

1. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-10.
2. Brassat D, Azais-Vuillemin C, Yaouanq J, et al. Familial factors influence disability in MS multiplex families. French Multiple Sclerosis Genetics Group. *Neurology* 1999;52:1632-6.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

de ces études sont controversés et la plus grande incidence d'infection par HHV6 chez les patients ayant une sclérose en plaques demande à être confirmée.⁹

Il faut noter aussi que des études randomisées utilisant un traitement antiviral ont été réalisées dans la sclérose en plaques avec des résultats peu probants mais néanmoins intéressants. En effet, dans une étude contre placebo menée chez 60 patients pendant 2 ans, l'aciclovir a permis une réduction de 30 % environ du nombre de poussées cliniques, sans que cela soit statistiquement significatif.¹⁰ En revanche, l'utilisation du valaciclovir a permis de mettre en évidence une réduction significative

de l'activité IRM de la maladie chez les patients qui avaient au moins une lésion active sur l'IRM à l'entrée dans l'étude.¹¹ D'autre part, les doses utilisées dans ces études étaient insuffisantes pour inhiber HHV6.

LES HYPOTHÈSES DU MÉCANISME LÉSIONNEL

Une des questions majeures concernant la sclérose en plaques est le lieu où commence la maladie. Basée sur les principes immunologiques, les modèles animaux et les réponses thérapeutiques aux immunosuppresseurs,

L'hypothèse qui prévalait était celle d'un début périphérique. Cependant, récemment, sur des constatations neuropathologiques, une autre hypothèse a émergé : celle de l'atteinte primitive du système nerveux central avec une mise en jeu secondaire du système immunitaire.

Hypothèse périphérique

Séquence des événements

L'hypothèse d'un début de la maladie en périphérie repose sur l'existence de cellules autoréactives dirigées contre des épitopes myéliniques dans le sang des patients. À la faveur d'une activation, ces cellules deviennent capables de franchir la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer le parenchyme cérébral. Sous l'impulsion d'une nouvelle présentation d'antigène à l'intérieur du système nerveux central, ces cellules prolifèrent et provoquent une cascade inflammatoire entraînant des lésions du système nerveux central. Cette hypothèse sur le mécanisme lésionnel est particulièrement étudiée au travers d'un modèle animal, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, où on immunise un rat, une souris, voire un primate, contre un antigène de la myéline par des injections périphériques associées à un adjuvant pro-immunisant, ou par transfert direct de cellules autoréactives contre des antigènes de la myéline.

Les études initiales sur les cellules autoréactives se sont essentiellement focalisées sur les lymphocytes T CD4+, cellules qui permettaient par ailleurs de transférer la maladie d'un animal à l'autre par simple transfert cellulaire. Ces cellules paraissaient d'autant plus intéressantes qu'un lien entre la sclérose en plaques et les molécules du CMH de classe II avait été retrouvé, ces molécules étant responsables de la présentation d'antigènes à ces lymphocytes T CD4+. De nombreux travaux ont ainsi montré une augmentation de la fréquence des cellules autoréactives et/ou l'expression par ces cellules de certains marqueurs d'activation ou de mémoire chez les patients par comparaison aux témoins sains. Enfin, l'étude de l'ensemble des peptides reconnus par ces lymphocytes T indiquaient que certains d'entre eux avaient des séquences proches de peptides viraux et auraient ainsi pu être « confondus » avec eux. C'est la théorie du mimétisme moléculaire (*v. infra*).

Plus récemment, l'intérêt s'est porté sur d'autres composantes du système immunitaire. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ont la capacité de détruire leur cible en larguant certaines molécules telles que les perforines et granzymes. Ces cellules sont beaucoup plus représentées dans les lésions aiguës de sclérose en plaques que les lymphocytes T CD4+. Elles portent, elles aussi, des marqueurs d'activation indiquant leur capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique.¹² L'étude des lymphocytes T CD8+ au sein des lésions de sclérose en plaques indique qu'il y a une répartition clonale de ces cellules au contraire des lymphocytes T CD4+, suggérant la participation des lymphocytes T CD8+ dans une réponse antigénique restreinte.

D'autre part, ces mêmes clones sont retrouvés dans le sang des patients, et le répertoire lymphocytaire T de ces patients porte la marque de ces altérations prédominant sur les lymphocytes T CD8+.^{13,14} Par ailleurs, la présentation d'antigènes aux lymphocytes T CD8+ se fait via les molécules du CMH de classe I, qui sont justement exprimées par les cellules neurales en cas d'inflammation, contrairement aux molécules de classe II du CMH qui ne peuvent être induites que sur certains sous-types cellulaires. Ces données suggèrent que les lymphocytes T CD8+ pourraient participer à la destruction non seulement oligodendrocytaire mais aussi axono-neuronale.

Les anticorps pourraient aussi participer à la démyélinisation puisqu'ils ont été mis en évidence dans les études neuropathologiques au sein des lésions de sclérose en plaques. En revanche, ils ne peuvent participer au déclenchement de la maladie, ces molécules de haut poids moléculaire ne pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique. En se liant avec leurs antigènes myéliniques des anticorps spécifiques peuvent alors conduire à une démyélinisation via la reconnaissance de leur fragment Fc par les cellules microgliales et/ou macrophagiques, comme cela a été démontré dans des modèles animaux.

Mécanismes lésionnels

Les principaux mécanismes pouvant expliquer l'activation de cellules T périphériques autoréactives lors de processus infectieux sont hypothétiques. Deux principaux mécanismes sont décrits : le mimétisme moléculaire, où les antigènes de l'agent infectieux provoquent une réaction croisée avec les antigènes de l'hôte, et la *bystander activation*, activation non spécifique des cellules autoréactives lors d'un processus inflammatoire quelconque.

• Mimétisme moléculaire

La notion de mimétisme moléculaire implique la reconnaissance par les cellules T et/ou B de peptides ou de déterminants antigéniques partagés par les agents infectieux et les antigènes du soi. Lors de la sélection thymique, les lymphocytes d'affinité moyenne pour les peptides du soi se retrouvent dans la circulation périphérique. La réactivité croisée de ces cellules potentiellement autoréactives avec des antigènes « étrangers » peut conduire, au cours d'une infection, à leur activation, permettant alors la traversée de la barrière hémato-encéphalique et une migration dans le système nerveux central où la reconnaissance d'antigènes du soi pourrait alors conduire au relargage de cytokines pro-inflammatoires, à des lésions tissulaires et à une maladie auto-immune de type sclérose en plaques.

De nombreuses études se sont intéressées aux analogies entre les peptides du soi d'origine myéliniques et les peptides de différents virus ou bactéries. Si l'existence de peptides étrangers strictement identiques est un phénomène rare, de nombreux peptides viraux ou bactériens sont suffisamment proches de certains peptides du soi pour entrer en contact avec le récepteur de cellule T (TCR). De plus,

des travaux récents ont montré qu'un peptide viral de séquence différente d'un peptide du soi pouvait pourtant lui ressembler assez pour provoquer une activation T, car son aspect « global » lors de la présentation par les molécules du CMH et sa distribution de charges électriques pouvaient être similaires.¹⁵ Ces nouveaux concepts font envisager l'existence de réactivités croisées comme un phénomène fréquent, une dérégulation de ce phénomène pourrait donc être impliquée dans la genèse de la sclérose en plaques.

• *By-stander activation*

Les mécanismes conduisant à l'activation de cellules autoréactives potentiellement responsables de la sclérose en plaques peuvent être causés par des phénomènes d'activation non spécifique dus à l'inflammation ou à la découverte d'antigènes cryptiques du soi, habituellement non présentés par les molécules du CMH, conduisant alors à l'activation de cellules T spécifiques. Dans le premier phénomène, l'inflammation au cours d'une infection conduit à la libération de certains facteurs tels que des cytokines qui pourraient participer à l'activation de cellules spécifiques. En revanche, ces molécules ne pourraient pas engendrer la maladie auto-immune qui reste spécifique d'antigène. Ce type de phénomène pourrait exister dans la genèse de poussées de la maladie par exemple. Une autre possibilité est l'existence de facteurs viraux ou bactériens, les superantigènes, qui ont la capacité d'activer des lymphocytes T partageant une même partie variable de leur TCR (famille V β). Si au sein de la famille V β activée existent des lymphocytes T autoréactifs, ils peuvent être à leur tour activés, passer la barrière hémato-encéphalique et engendrer une atteinte tissulaire lors d'une reconnaissance antigénique spécifique. Ce phénomène a été décrit dans un modèle animal de sclérose en plaques, mais n'a pas été démontré chez l'homme.¹⁶

Un autre mécanisme de *bystander activation* est celui décrit dans le modèle animal de sclérose en plaques chez la souris impliquant l'infection par le virus de Theiler. Dans ce modèle, les lymphocytes T dirigés contre les cellules infectées pénètrent dans le parenchyme cérébral et détruisent leur cible, aboutissant à la destruction de tissu sain et au relargage d'antigènes du soi. La présentation des antigènes du soi concomitante aux facteurs viraux adjuvants pourrait provoquer l'activation de cellules spécifiques et engendrer une maladie auto-immune. En effet le *processing* d'antigènes par les cellules présentatrices est différent dans ce contexte inflammatoire aboutissant à la présentation d'antigènes habituellement non présentés (antigènes cryptiques). La réaction immunitaire va alors « glisser » depuis la reconnaissance des antigènes viraux vers la reconnaissance des auto-antigènes, c'est le phénomène du *spreading*.

• Cellules régulatrices défectives

Tous ces phénomènes décrits auparavant, en particulier l'existence de cellules autoréactives, peuvent exister chez l'homme sain sans engendrer de maladie auto-immune, car il existe des phénomènes de régulation induisant une tolérance. Un des mécanismes clé de cette tolérance natu-

relle est l'existence de cellules régulatrices (lymphocytes T CD4+CD25^{high}). Une des possibilités, quant à l'émergence de maladies auto-immunes, est donc un défaut dans les capacités régulatrices de ces cellules. Dans un travail récent, l'équipe de David Hafler a pu démontrer l'existence d'une diminution de l'activité de ces cellules chez des patients ayant une sclérose en plaques comparés aux témoins.¹⁷ Depuis, d'autres équipes ont pu retrouver des anomalies des cellules régulatrices dans la sclérose en plaques.

Hypothèse de l'atteinte primitive du système nerveux central

Elle implique que les événements initiateurs de la maladie se déroulent dans le système nerveux central. Comme dans la maladie induite par le virus de Theiler chez la souris, une infection persistante dans le système nerveux central pourrait provoquer un relargage d'antigènes induisant une réponse (auto)-immune. Il est, en fait, peu probable qu'une infection directe des cellules neurales chez l'homme soit responsable de la maladie, étant donné l'efficacité clinique et radiologique des traitements immunosuppresseurs ou des anticorps monoclonaux. Toutefois, il est possible (*v. supra*) que sous l'impulsion d'une infection latente, lors des phases de réactivation et au moment de l'inflammation, la découverte d'antigènes cryptiques ou des phénomènes de mimétisme moléculaire entraînent une dispersion de la réponse immunitaire et amènent à une maladie auto-immune.

Dans un travail récent, Barnett et Prineas ont observé des modifications de l'aspect des oligodendrocytes, évocateur d'une apoptose indépendante des caspases et pouvant

POUR LA PRATIQUE

- ➔ La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central dont l'étiologie reste indéterminée à ce jour.
- ➔ Des facteurs génétiques semblent impliqués. Les études sur jumeaux monozygotes ont montré une concordance pour la maladie entre les jumeaux de l'ordre de 40 %.
- ➔ Les gènes impliqués ne sont pas connus, mis à part le gène codant une molécule de classe II du CMH DRB1 1501.
- ➔ Des virus latents neurotropes, tels que HHV6, pourraient être impliqués dans le déclenchement de la maladie sur un terrain génétique prédisposé.
- ➔ Le mécanisme déclencheur de la maladie est mal connu. Des phénomènes de mimétisme moléculaire entre des agents viraux et des composants myéliniques pourraient provoquer l'activation de cellules T autoréactives dans le sang des patients.
- ➔ L'atteinte primitive des oligodendrocytes, cellules myélinisantes du système nerveux central, est évoquée, avec une mise en jeu secondaire du système immunitaire. Une apoptose oligodendrocytaire étendue survient lors de la formation des lésions de sclérose en plaques, sans infiltrat inflammatoire.

correspondre au phénomène initial lors de la création de la lésion aiguë de sclérose en plaques.¹⁸ Dans cette hypothèse, l'atteinte est d'abord oligodendrocytaire avec une mise en jeu de l'immunité naturelle (via la microglie) et, secondairement, une réponse immunitaire adaptative mettant en jeu les lymphocytes T. La raison de l'apoptose oligodendrocytaire n'est pas déterminée par leur travail mais pourrait correspondre à ce qui est exposé plus haut : une atteinte toxique, virale, etc. L'atteinte primitivement oligodendrocytaire avait déjà été décrite par Lucchinetti et al. dans un travail neuropathologique où l'étude de cas autopsiques et de biopsies a permis de détailler l'hétérogénéité de l'atteinte lésionnelle au sein de la substance blanche, remettant en cause l'idée simple, voire simpliste, d'une maladie seulement dépendante des lymphocytes T CD4+. Dans ce travail, fondamental pour la compréhension des processus physiopathologiques sous-tendant la maladie, quatre modèles différents d'atteinte de la substance blanche sont décrits au sein des lésions actives.¹⁹ Si

dans tous ces types d'atteinte l'inflammation dépendante des lymphocytes T est présente, d'autres facteurs tels qu'une activation macrophagique ou microgliale, le dépôt d'immunoglobuline, une oligodendriogliopathie distale ou une dégénérescence oligodendrocytaire primitive peuvent aussi être présents, rendant compte de l'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques responsables des lésions d'un patient à l'autre.

CONCLUSION

Ces travaux récents remettent en cause l'idée d'un *primum movens* périphérique, initiateur de la sclérose en plaques, et soulignent la complexité majeure des phénomènes physiopathologiques impliqués dans la maladie. Néanmoins, l'implication des lymphocytes T dans l'initiation et la création des lésions aiguës de sclérose en plaques semble un phénomène central, tel que cela a pu être démontré par des thérapeutiques les ciblant spécifiquement. ■

SUMMARY Etiopathogeny of multiple sclerosis

Multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system responsible for demyelinating lesions within white matter in young adults. The activation of autoreactive CD4 + but also CD8 + T cells directed against myelin antigens of the central nervous system is a key phenomenon at the origin of multiple sclerosis lesions. Its etiology is unknown but implies the existence of genetic traits and a triggering by environmental factors such as viral infections. However, no virus or other environmental factor has been directly involved in the triggering of the disease. Functional abnormalities on regulation systems of immunity, such as regulatory T cells, could be partially involved in the triggering of the disease. However, it appears, on the basis of recent findings, that multiple sclerosis is not only a disease of the immune system but also implies specific neurobiological factors which must be determined in studies to come.

Rev Prat 2006 ; 56 : 1306-1312

RÉSUMÉ Étiopathogénie de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire de l'adulte jeune touchant le système nerveux central et responsable de lésions démyélinisantes au sein de la substance blanche. L'activation de cellules autoréactives CD4+ mais aussi CD8+ dirigées contre des antigènes de la myéline du système nerveux central est un phénomène clé à l'origine des lésions de sclérose en plaques. Son étiologie est inconnue mais implique l'existence de traits génétiques particuliers et d'un déclenchement par des phénomènes environnementaux tels qu'une infection virale. Cependant, aucun virus ou autre élément environnemental n'a pu, à ce jour, être impliqué directement dans la survenue de la maladie. Des anomalies des systèmes de régulation de l'immunité, tels que les cellules régulatrices, pourraient être en partie impliquées. Toutefois, il apparaît, sur la base de découvertes récentes, que la sclérose en plaques n'est pas simplement une maladie du système immunitaire mais implique aussi des facteurs neurobiologiques spécifiques qui devront être déterminés dans les études à venir.

RÉFÉRENCES

1. Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S, et al. Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis. The French Research Group on Genetic Susceptibility to MS. *Science* 1997;276:664-5.
2. Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol* 1966;15:234-7.
3. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995;47:425-48.
4. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995;161:23-33.
5. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993;33:281-5.
6. Haahr S, Munch M, Christensen T, Møller-Larsen A, Hvas J. Cluster of multiple sclerosis patients from Danish community. *Lancet* 1997;349:923.
7. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002;125:952-60.
8. Goverman J, Woods A, Larson L, Weiner LP, Hood L, Zaller DM. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell* 1993;72:551-60.
9. Clark D. Human herpesvirus type 6 and multiple sclerosis. *Herpes* 2004;11:112A-119A.
10. Lycke J, Svennerholm B, Hjeltnis E, et al. Acyclovir treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Neurol* 1996;243:214-24.
11. Bech E, Lycke J, Gadeberg P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled MRI study of anti-herpes virus therapy in MS. *Neurology* 2002;58:31-6.
12. Battistini L, Piccio L, Rossi B, et al. CD8+ T cells from patients with acute multiple sclerosis display selective increase of adhesiveness in brain venules: a critical role for P-selectin glycoprotein ligand-1. *Blood* 2003;101:4775-82.
13. Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000;192:393-404.
14. Laplaud DA, Ruiz C, Wiertlewski S, et al. Blood T-cell receptor beta chain transcriptome in multiple sclerosis. Characterization of the T cells with altered CDR3 length distribution. *Brain* 2004;127:981-95.
15. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002;3:940-3.
16. Brocke S, Gaur A, Piercy C, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 1993;365:642-4.
17. Vignetta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199:971-9.
18. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55:458-68.
19. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts